砂日本分類

日本国特許庁

①特許出顧公告 昭44—13952

16 E 612 30 B I

⑩特 許 公 報

15

25

❷公告 昭和44年(1969)6月21日

発明の数 2

(全5頁)

1

❷1 ,8ーナッチリジン誘導体の製造法

到特 題 昭 4 1 - 4 7 6 3 8

29出 顧昭41(1966)7月22日

79発 明 者 西垣貞男

東京都北多摩郡久留米町小山

15905

同 内藤武男

市川市中山町3の159

同 大島康夫

東京都北多摩郡国立町東区2589

の1

同 堂森康三

千葉県千葉郡八千代町八千代台北

704062

同 長崎泉吉

調布市金子町 9 5 日本住宅公団神

代団地 5 1 号館 5 0 4

切出 願 人 第一製業株式会社

東京都中央区日本橋江戸橋 3 の 1 20

の 2

代表 者 石黒武雄

発明の詳細な説明

本発明は一般式

2

(式中 Rは低級アルキル基を示す。)で表わされる1,8ーナフチリジン誘導体の製造法に関するものである。

本発明の方法で製造される化合物(I)および回は 5 新規化合物で優れた抗菌力を有する価値ある化学 療法剤であり、人間および動物の疾病の治療剤ま たは予防剤として有用である。

本発明方法は次式によって示される。

(I)

(**H**)

(式中 Rは前記と同じものを、R1 は低級アルキル基を、Xはアルキル化剤残基を示す。)
すなわち、本発明方法は 4 ーハイドロオキシー
7 ー [βー(5 ーニトロー2 ーフリル)ビニル]
30 ー 1 . 8 ーナフチリジンー3 ーカルポン酸低級アルギルエステル((()を加水分解して 4 ーハイドロオキシー7 ー (βー(5 ーニトロー 2 ーフリル)ビニル] ー 1 . 8 ーナフチリジンー 3 ーカルボン酸
((1)を製造する第 1の発明と、 4 ーハイドロオキシ
35 ー 7 ー (βー(5 ーニトロー 2 ーフリル)ビニル]
ー 1 . 8 ーナフチリジンー 3 ーカルボン酸低級アルギルエステル(()を加水分解して 4 ーハイドロオキシー1 - (βー(5 ーニトロー 2 ーフリル)ビ

ニル] -1 , 8 -ナフチリジン-3 -カルポン酸 を製し、次いでこれをアルキル化剤と反応させて 1-低級アルキルー1ー[βー(5ーニトロー2 ーフリル)ピニル]ー1 ,8ーナフチリジンー4 ーオンー3ーカルボン酸(11)を製造する第2の発明 5 等の点において優れた性質を示す。 とに関するものである。

さらに詳細に述べれば、本発明方法で原料として使用 される側は新規化合物であり、4ーハイドロオキ シー7ーメチルー1、8ーナフチリジンー3ーカ ルポン酸低級アルキルエステルを 5 ーニトロフル 10 酸はグラム陰性菌、グラム陽性菌に対して優れた フラールまたはその反応性誘導体と反応させると とにより製せられる。しかし、原料化合物皿は必 ずしも単離したものを使用する必要はなく、上記 のごとく 4 ーハイドロオキシー7 ーメチルー1, 8ーナフチリジンー3ーカルボン酸低級アルキル 15 菌力を有する薬剤として知られているナリジャン エステルを5-ニトロフルフラールまたはその反 _ ック・アシド(A)を対照として1-エチルー1-応性誘導体と反応させて得られる反応液をそのま ま用いることもできる(特顧昭41-38024 号参照)。

しく、酸としては塩酸、硫酸、過塩素酸、燐酸等 の無機強酸、酢酸等の有機酸またはこれらの混合物 が使用される。例えば、これらの酸に希釈剤とし て水、適当な有機溶媒または含水有機溶媒を用い、 50~150° に1~20時間加温または加熱す 25 れば好収率で(I)が製造される。この際有機溶媒と しては、例えば酢酸、低級アルコール、シオキサ ン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサ イド、アセトニトリルあるいはこれらの混合物が 用いられる。

次に(I)を製するには溶媒中(I)とアルキル化剤を 反応させる。

アルキル化剤としてはハロゲン化アルキル、ジ アルキル硫酸等の一般のアルキル化剤が使用され る。

反応は酸受容体の存在下に行うのが有利であり、 酸受容体としては、例えば水酸化ナトリウム、水 酸化カリウム、炭酸カリウム、ナトリウムアルコ レート等の塩基性物質が用いられる。また、溶媒 としては低級アルコール、ジオキサン、ジメチル 40 13 0℃加熱する。加熱後10分間で原料は密消 ホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、アセト

反応条件はアルキル化剤の種類によつて異なる が窒温乃至150°の温度で1~10時間反応さ せるのがよい。

このようにして製造される化合物(I)および(I)は、 それ自体は公知の方法によりアルカリ金属塩、ア ルカリ土類金属塩、または有機塩基との塩類に導 くことができ、これらの塩類は水溶性、熱安定性

本発明方法によって得られる化合物(I)および(I) は優れた抗菌作用を示し、例えば1ーエチルーク - (β-(5-=トロー2-フリル)ビニル]-1,8ーナフチリジンー4ーオンー3ーカルポン 抗菌力を有しており、大腸菌、赤痢菌のナリジャ シック・アシト耐性株に対して優れた抗菌力を示 **†**_

すなわち、従来グラム陰性薬に対して優れた抗 $(\beta - (5 - - 1) - 2 - 7) \times (2 - 1) = 1$ 8 ーナフチリジンー 4 ーオンー 3 ーカルポン酸(B) の各種菌株に対する最小発育阻止濃度を学研赤痢 1回の加水分解反応は酸の存在下に行うのが望ま 20 菌培地を用いて試験した結果は次表に示す通りで ある。

表 3 7°, 4 8時間培養後の最小発育阻止 騰度(μg/ml)

葱	株	A	В
大 腸 菌: K-	-12%	>100	0, 4
赤痢菌:花	房	1.6	0.2
赤 痢 菌:花	房茶	>100	0.8
チフス菌: H9	0 1	1.6	0.1
黄色プトウ球菌	「・赤島	50	≤0.0125
変 形 菌:3	0 4 5	6.3	>100

注;※はナリジキシック・アシド耐性株を表 わす。

次に実施例を挙げて説明する。

35 実施例 1

4ーハイドロオキシー1ー(βー(5ーニトロ ー2ーフリル) ヒニル] ー1,8ーナフチリジン -3-カルポン酸 エチルエステル 1.8 gを濃塩酸 3 mlと9 0%酢酸2 7 mlとの混液に加え、浴温 し黄色結晶が析出し始める。合計1時間加熱後放 ニトリルあるいはこれらの混合物等が用いられる。 冷し、生成する結晶を濾取し、ジメチルスルホギ サイドより再結晶すると融点330°以上の4ー ハイドロオキシー 7ー(βー(5ーニトロー2ー

フリル)ピニル]ー1,8ーナフチリジンー3ー カルポン酸1.30g(収率79.3%)が得られる。 元素分析値 C15HeNeOeとして

計算値(%): C 5 5,0 5 , H 2,7 7 , N12.84 放冷し、生成する結晶を濾取し、ジメチルスルホ 実験値(%): C 5 4.5 0 , H 3.2 4 , N 12.98 5 キサイドより再結晶すると融点 3 3 0°以上の 4 実施例 2

4ーハイドロオキシー7ー[月ー(5ーニトロ $-2-71\nu)$ $U=\nu$]-1 , 8-7771922-3-カルポン酸メチルエステル3.4gを濃塩酸 120~130 で2時間加熱する。冷後、析出 する結晶を濾取し、ジメチルホルムアミドより再 結晶すると触点280 以上の4ーハイドロオギ シー7ー[βー(5ーニトロー2ーフリル)ビニ 2.7g(収率82.6%)が得られる。

実施例 3

実施例 4

4-ハイドロオキシー7ー(βー(5ーニトロ -2-フリル)ピニル]-1,8-ナフチリジン ー 3 一カルボン酸ノルマルブチルエステル 3.8 3 20 ー(5ーニトロー 2 ーフリル)ビニル]ー1,8 gを濃塩酸6 配と9 0%酢酸54 配の混液中に加 え、浴温120~130°で1時間加熱する。冷 後、析出する結晶を濾取し、ジメチルボルムアミ ドより再結晶すると融点280°以上の4-ハイ $rac{1}{2}$ ル)ピニル]-1、8-ナフチリジン-3ーカル ポン酸 2.5 g (収率 7 6.5%)が得られる。

4-ハイドロオギシー7ーメチルー1,8-ナ フチリジンー 3 ーカルポン酸エチルエステル 2.3 2 gと5 -ニトロフルフラール 1.5 5 gを酢 酸 2 0 ml に加え、これを1 2 0~ 1 3 0° で 2 時 間加熱する。得られる反応液化酢酸8ml、濃塩酸 2.6 ml、水 2.8 mlの混液を加え、さらに 1 2 0° で 2 時間加熱費拌する。冷後、析出する結晶を濾 35 実施例 7

取し、メタノール、エーテルで疣浄し、ジメチル ホルムアミドより 再結晶すると触点 280°以上 の黄色微針状晶の4 -ハイドロオキシー7 -(タ $-(5-=10-2-7)\nu) = \nu -1,8$

実施例 5

7 1.8%)が得られる。

4-ハイドロオキシー7-[β-(5-=トロ - 2 - フリル) ピニル] - 1 , 8 - ナフチリジン

3 mlと9 0%酢酸2 7 mlとの混液に加え、浴温 130°で加熱する。加熱後10分間で原料は溶 消し 黄色結晶が析出し始める。合計 1 時間加熱後 ーハイドロオキシー7ー[β-(5-=トロー2 ーフリル)ピニル]ー1,8ーナフチリジンー3 ー カルボン酸 1.3 0 g (収率 7 9.3 %) が得られ

6mlと90%酢酸54mlの混液中に加え、冷温 10 欠いでこのものの098gをジメテルホルムア ミド50ml中に懸濁し、これに無水炭酸カリウム 0.8 3 g、ジエチル硫酸 2.3 1 g を加え、沸騰水 裕上で 1.5 時間加熱する。反応後反応液を滅圧下 に濃縮乾固し、残渣に水を加えて処理し、不密分 ル] - 1 、8 -ナフチリジン- 3 -カルボン酸 15 を遠心分離すると黒褐色粉末が得られる。これを クロロホルムに密解し、シリカゲルカラム(シリ カゲル20g)を通しクロロホルムで密出する。 | 踏出 液を濃縮乾固後氷酢 酸より 再結晶 すると分解 点280°の黄色柱状晶の1ーエチルー1ー(月 ーナフチリジンー 4ーオンー3 ーカルボン酸 0.6 6 g (収率62%)が得られる。

> 元素分析値 C₁₇H₁₈N₃O₆ として 計算値(%):C57.46, H3.69, N 11.83 実験値(%):C57.44, H3.99, N11.64 実施例 6

実施例1 と 同 様 に4 ーハイドロオキシー7 ー $(\beta - (5--) - 2 - 7) \times (2 - 2) = 1$ 8ーナフチリジン-3ーカルポン酸を製し、次い 30 でこのものを実施例 2のジエチル硫酸の代りに沃 化エチルを用いて実施例2と同様に処理すれば収 塞27%で1ーエチルー7ー(βー(5ーニトロ -4-オンー3ーカルボン酸が得られる。

実施例1と同様に 4 ーハイドロオキシー1ー $(\beta - (5--1) - 2 - 7 + 1) = -1$. 8ーナフチリジン-3ーカルポン酸を製し、次い でこのものの 1.6 4 gをジメチルホルムアミド ーナフチリジン - 3 - カルボン酸 2.3 5 g(収率 40 10 0 mlに懸濁し、これに無水炭酸 カリウム 1.3 8 g、ジメチル硫酸 3.1 5 g を加え、沸騰水 裕上で 1.5時間加熱する。反応後反応液を冷却し、 析出する結晶を濾取する。この結晶をジメテルホ ルムアミドより再結晶すれば分解点 3 0 1 ~ 302° ー 3 ーカルポン酸エチルエステル 1.8 g を濃塩酸 45 の黄色針状晶の 1 ーメチルー 7 ー (β − (5 − =

R

トロー2ーフリル)ビニル]ー1,8ーナフチリ ジン-4-オン-3-カルポン酸1.08g(収率 63%)が得られる。

元素分析値 Cia Hii Na Oa として ·

実験値(%):C56.46,H3.31,N12D9 このようにして待られる1ーメチルー1ー(8 -(5-=+p-2-7)N)U=N)-1,8ーナフチリジンー4 ーオンー3ーカルボン酸の微 粉末 1.7 gをメタノール 8 5 mlに 無濁 し加熱環流 10 させた中に、 1.0 M炭酸カリウム水溶液 2.7 5 ml を厳しく攪拌しながら満下する。滴下終了後さら に1時間還流し、攪拌する。冷後結晶を濾取し、 メタノールで充分洗浄後、50°で乾燥すれば黄 色結晶の 1 ーメチルー7ー(β ー(5 ーニトロー 15 2-フリル)ピニル]-1,8-ナフチリジンー 4 ーオンー3 ーカルボン酸カリウム塩 1,8 g (収 塞95%)が得られる。

元素分析値 CleHia NaOaK として

計算値(%):C5 0.65, H2.66, N11.06,20 (式中R1は低級アルキル基を示す。)で表わさ K 1 0.3 1

実験値(%):05077,H2.92,N1 1.3 3, K 1 0.2 2

実施例 8

実施例1と同様にして4-ハイドロオキシー7 25 - (β-(5-=トロー2-フリル)ビニル)-1,8ーナフチリジンー3ーカルボン酸を製し、 次いでこのもの1.6 4 gをジメチルホルムアミド 100 mbに懸濁し、これに無水炭酸カリウム 1.38 g、沃化ノルマルブロビル1gを加え、沸騰水溶 30 で表わされる4-ハイドロオキシー7ー{βー 上で 2時間加熱する。反応後反応液を滅圧機縮し、 一夜放置後折出する結晶を濾取し、水洗後ジメチ ルホルムアミドより再結晶すると分解点277~ 278°を示す黄色微針状晶の1ーノルマルブロ $\forall N-7-[\beta-(5--1)-2-7]N) \lor 35$ ニル]-1,8-ナフチリジン-4-オン-3-カルポン酸1.2g(収率65%)が得られる。

元素分析値 C18H15N8O6 として

計算值(%): C5 8.5 3, H4.0 9, N 1 1.3 8 実験値(%):C5 8.87 ,H432.N1 1.53 40 れる4 -ハイドロオキシー1ー(βー(5ーニト 実施例 9

実施例1と同様にして4ーハイドロオキシー1 一(ター(5-ニトロー2ーフリル)ビニル)ー 1,8一ナフチリジンー3ーカルボン酸を製し、 次いでこのもの 1.6 4gをジメチルホルムアミド 45

100 Mに懸濁し、これに無水炭酸カリウム 1.38g、臭化インプロピル0.74gを加え、沸 騰水浴上で2時間加熱する。反応後反応液を滅圧 機縮し、残渣に水を加え、析出する結晶を濾取し、 計算値(%): C 5 6.3 1, H 3 2 5, N 1 2.31 5 ジメチルホルムアミドより再結晶すると融点 280° 以上を示す黄色像針状晶の1ーインプロピルー7 一(β-(5-ニトロー2-フリル)ビニル)ー 1 , 8ーナフチリジンー4ーオンー3ーカルポン 酸1.3 g(収率70.2%)が得られる。

> 元素分析値 C₁₈ H₁₅N₅O₆ として 計算値(%):C58.53,H4.09,N11.38 実験値(%):C5 8.9 0,H4.1 0,N 1 I.4 1 特許請求の範囲

1 一般式

れる4-ハイドロオキシー7-(β-(5-=ト ロー2ーフリル)ビニル]ー1,8ーナフチリジ ンー3ーカルポン酸低級アルギルエステルを加水 分解することを特徴とする式

(5-=トロー2ーフリル)ビニル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の製造法。 2 一代式

(式中 R1 は低級アルキル基を示す。)で表わさ ロー2 ーフリル)ビニル]ー1,8ーナフチリジ ンー3 ーカルポン酸低級アルキルエステルを加水 分解して式

HOO D-

で表わされる4ーハイドロオキシー7ー(βー (5-=トロー2-フリル)ピニル]-1,8-ナフチリジンー3ーカルボン酸を製し、次いでこ れをアルキル化剤と反応させることを特敵とする 10 2ープリル)ビニル]ー1,8ーナフチリジンー 一般式

(式中Rは低級アルキル基を示す。)で表わされ る1-低級アルキル-1-(β-(5-ニトロー 4ーオンー3ーカルポン酸の製造法。